

SUSTAINED RELEASING GRANULE OF DRUG AND ITS PRODUCTION

Patent number: JP3218310
Publication date: 1991-09-25
Inventor: TSURU SUMIAKI; TSUGITA TADASHI; TAKASAKI
TAKESHI; YOKOO AKIHIKO; ICHIZUKA KENJI
Applicant: ASAHI OPTICAL CO LTD
Classification:
- international: **A61K9/16; A61K9/18; A61K9/52; A61K47/02;**
A61K47/30; A61L27/00; A61K9/16; A61K9/18;
A61K9/52; A61K47/02; A61K47/30; A61L27/00; (IPC1-
7): A61K9/16; A61K9/18; A61K47/02
- european:
Application number: JP19890343421 19891228
Priority number(s): JP19890343421 19891228; JP19880335355 19881229

Report a data error here

Abstract of JP3218310

PURPOSE: To obtain sustained releasing granules containing drugs in pores of the granules by impregnating porous calcium phosphate granules burned at a specific range of temperature and having a specific Ca/P ratio, porosity, specific surface area and pore diameter with a drug and drying.

CONSTITUTION: Porous calcium phosphate-based compound granules burned at 200-1400 deg.C (preferably 700-1200 deg.C) and having 1.3-1.8Ca/P ratio, 0.1-70% porosity, 0.1-50m²/g specific surface area, 1nm-10μm pore diameter and 1μm-10mm granular diameter are impregnated with a drug and lyophilized to afford the objective sustained releasing granules. Sustained releasing effect of said granules is able to be controlled by varying granular diameter, porosity or specific surface area. The granules after administration are readily captured as harmless to an organism and has an excellent shadow-creating property. Besides, specific gravity is able to be controlled by coating with an organic polymeric compound (e.g. albumin) and able to be applied to a perivascular thrombotic treatment. Furthermore, hollow granules are used and drug is able to be contained in the vacant parts.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

Best Available Copy

⑫ 公開特許公報(A)

平3-218310

⑬ Int. Cl.⁵

A 61 K 9/16

9/18
47/02

識別記号

U 7624-4C
B 7624-4C
7624-4C
C 7624-4C

庁内整理番号

⑭ 公開 平成3年(1991)9月25日

審査請求 未請求 請求項の数 14 (全9頁)

⑮ 発明の名称 薬剤徐放性顆粒及びその製造方法

⑯ 特 願 平1-343421

⑰ 出 願 平1(1989)12月28日

優先権主張 ⑱ 昭63(1988)12月29日 ⑲ 日本(JP) ⑳ 特願 昭63-335355

㉑ 発 明 者 鶴 純 明 東京都練馬区田柄3-9-7-303

㉒ 発 明 者 次 田 正 埼玉県所沢市小手指町1-9-3 小手指ハイッB-407

㉓ 発 明 者 高 崎 健 東京都練馬区石神井町4-5-6

㉔ 発 明 者 横 尾 明 彦 東京都板橋区前野町2丁目36番9号 旭光学工業株式会社
内㉕ 発 明 者 市 塚 健 司 東京都板橋区前野町2丁目36番9号 旭光学工業株式会社
内

㉖ 出 願 人 旭光学工業株式会社 東京都板橋区前野町2丁目36番9号

㉗ 代 理 人 弁理士 三浦 邦夫

明 細 書

1. 発明の名称

薬剤徐放性顆粒及びその製造方法

2. 特許請求の範囲

(1) 200～1400℃の温度で焼成されたCa/P比1.3～1.8、気孔率0.1～70%、比表面積0.1～50 m²/g及び細孔径1 nm～10 μmの多孔質リン酸カルシウム系化合物顆粒の孔内に薬剤を含有することを特徴とする薬剤徐放性顆粒。

(2) 粒径が1 μm～10 mmである請求項1記載の薬剤徐放性顆粒。

(3) 中空であって、その空所にも薬剤を含有する請求項1記載の薬剤徐放性顆粒。

(4) 可溶性の有機高分子化合物から成るコーティング層を有する請求項1又は2記載の薬剤徐放性顆粒。

(5) 有機高分子化合物がアルブミン、デキストラン、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル、ゼラチン、カルボキシメチルキチン又はグリコールキチンである請求項4記載の薬剤徐放性顆粒。

(6) 200～1400℃の温度で焼成されたCa/P比1.3～1.8、気孔率0.1～70%、比表面積0.1～50 m²/g及び細孔径1 nm～10 μmの多孔質リン酸カルシウム系化合物顆粒に薬剤を含浸させ、乾燥することを特徴とする薬剤徐放性顆粒の製造方法。

(7) 含浸した顆粒を-70℃以下の温度で凍結させ、凍結物を10⁻⁴～10⁻⁷ Torrの減圧で脱水することによって凍結乾燥する請求項6記載の薬剤徐放性顆粒の製造方法。

(8) 焼失性物質のビーズを多孔質リン酸カルシウム系化合物粒子で被覆し、被覆されたビーズを加熱して焼失性物質を除去することにより中空構造を有する顆粒を製造し、該顆粒に薬剤を含浸させる請求項6記載の薬剤徐放性顆粒の製造方法。

(9) 粒径1 μm～10 mmの顆粒を製造する請求項6記載の薬剤徐放性顆粒の製造方法。

(10) 乾燥した顆粒を可溶性の有機高分子化合物でコーティングする請求項6記載の薬剤徐放性顆粒の製造方法。

(11) コーティングを、可溶性の有機高分子化合物又はその水溶液との混合によって行う請求項10記載の薬剤徐放性顆粒の製造方法。

(12) コーティングを、可溶性の有機高分子化合物又はその水溶液の噴霧によって行う請求項10記載の薬剤徐放性顆粒の製造方法。

(13) コーティングを、乾燥した顆粒と、その粒径の1/10以下の粒径の有機高分子化合物並びに必要に応じて結合剤及び水とを混合した後、高速で攪拌することによって行う請求項10記載の薬剤徐放性顆粒の製造方法。

(14) 有機高分子化合物としてアルブミン、デキストラン、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル、ゼラチン、カルボキシメチルキチン又はグリコールキチンを使用する請求項10記載の薬剤徐放性顆粒の製造方法。

3. 発明の詳細な説明

「利用分野」

本発明は、薬剤を含浸させた薬剤徐放性顆粒及びその製造方法に関する。

「従来技術及びその問題点」

化学療法には、効果ができるだけ長時間持続する徐放性薬剤が望まれる。殊に、近年、肝腫瘍などの治療法として、経血管化学療法が注目され、この療法に有効な徐放性薬剤が検討されている。従来、このような目的に使用する徐放性薬剤として、ゼラチンなどの生体由来物質のスポンジ状粒子に薬剤を含浸したものやリビオドール（小玉御製ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルの商品名）などの油脂に懸濁した薬剤粒子が知られている。しかしながら、これらの薬剤粒子では、粒径を一定にできないので、患部に薬剤を集中できないこと、生体中に拡散、吸収されやすいので、効果の持続性が充分でないこと及びX線や超音波造影性がないので、投与後の捕捉ができないなどの欠点がある。

また、特開昭60-106459号公報には、可燃性物質のビーズにリン酸カルシウムをコーティングし、得られたビーズに抗生物質を充填するための小孔をあけ、その後、焼成して可燃性物質

- 3 -

を除去して中空ビーズを作製し、小孔から抗生物質を充填した後に、小孔を密封することにより、抗生物質を含むリン酸カルシウム質充填材を製造することが開示されている。しかしながら、この方法では、ビーズに小孔をあけなければならないため、直径が2~40mmという比較的大きいものしか製造できず、また、抗生物質の充填及び小孔の密封など、極めて煩雑な操作を必要とする。

「発明の目的」

本発明は、気孔率、細孔径、比表面積などを適宜、選択することによって徐放効果を制御でき、X線や超音波による造影性のよい薬剤徐放性顆粒及びこのような顆粒を容易に製造しうる方法を提供することを目的とする。

「発明の構成」

本発明の薬剤徐放性顆粒は、200~1400℃の温度で焼成されたCa/P比1.3~1.8、気孔率0.1~70%、比表面積0.1~50m²/g及び細孔径1nm~10μmの多孔質リン酸カルシウム系化合物顆粒の孔内に薬剤を含有することを

- 4 -

特徴とする。

また、本発明による薬剤徐放性顆粒の製造方法は、上記のような多孔質リン酸カルシウム系化合物顆粒に薬剤を含浸させ、乾燥することを特徴とする。

本発明において、顆粒の原料として用いるリン酸カルシウム系化合物は、Ca/P比1.3~1.8のリン酸カルシウム系化合物であれば、特に制限はなく、Ca/P比が1.35~1.75のものが好ましく、Ca/P比が1.4~1.7のものがより好ましい。例えば、ハイドロキシアパタイト、フッ素アパタイトなどの各種アパタイト、α-及びβ-リン酸三カルシウム、リン酸四カルシウムなどが挙げられる。顆粒は、上記のようなリン酸カルシウム系化合物のうちの1種以上を含むものであってよい。本発明に用いる多孔質顆粒は、例えば、過酸化水素などの発泡剤を用いる方法や加熱により消失する物質の粒子と混合して造粒し、加熱して多孔質化する方法など、自公知の方法により製造することができる。

- 5 -

- 6 -

本発明に用いる多孔質顆粒は200～1400℃、好ましくは500～1300℃、より好ましくは700～1200℃の温度で焼成したものである。200℃未満であると、粒子の結合が弱く、生理食塩水や血液中で崩れてしまい、使用に耐えなくなる。一方、焼成温度が1400℃を超えると、ハイドロキシアパタイトなど、リン酸カルシウム系化合物の分解が起こり、好ましくない。

本発明に用いる多孔質顆粒は、気孔率0.1～70%であることを必要とする。気孔率が0.1%未満では、薬剤の含有率が少なすぎて実用的でなく、70%を超えると、強度が弱くなり、使用に耐えなくなる。気孔率が1～60%の顆粒が好ましく、10～50%の顆粒はより好ましい。

さらに、比表面積は、0.1～50 ml/gであることを必要とする。比表面積が0.1 ml/g未満であると、薬剤の付着する表面積が小さすぎるため薬剤の含有率が少なく、実用的でなく、50 ml/gを超えると、強度が弱くなり、使用に耐えなくなる。比表面積は好ましくは1～40 ml/g、よ

り好ましくは10～30 ml/gである。

本発明に用いる多孔質顆粒は、薬剤の保持能力の観点から1 nm～10 μmの細孔径を有するものとするのが好ましく、10 nm～8 μmの細孔径を有するのがより好ましく、50 nm～5 μmの細孔径を有するのが最も好ましい。細孔径が1 nm未満であると、薬剤が孔内に浸透することができず、10 μmを超えると、薬剤が孔内に保持され難くなるので好ましくない。

また、本発明に使用する多孔質顆粒の粒径は、1 μm～10 mmであるのが好ましい。本発明の薬剤徐放性顆粒を血管塞栓術に用いる場合には、毛細血管の直径が5 μm以上と言われており、カテーテルの内径が1000 μmであるので、顆粒径は5～1000 μmであるのが好ましい。また、実際には、顆粒が腫瘍組織に近い血管に留まっているのが理想的であるので、5～500 μmがより好ましく、10～100 μmが最も好ましい。他方、本発明の薬剤徐放性顆粒を補填材に用いる場合には、欠損部の大きさによっても異なるが、

- 7 -

1 μm未満であると、生体内で拡散しやすく、マクロファージ等による貪食もされやすい。また、顆粒径が10 mmをこえると、欠損部に充填したときに顆粒間の間隙が大きくなり、骨の再生が起こり難くなる。したがって、補填材としては顆粒径は1 μm～10 mmが好ましく、5 μm～5 mmがより好ましく、10 μm～4 mmが最も好ましい。粒径や粒径分布は、セラミックスの造粒技術により適宜調節することができる。

本発明に使用する多孔質顆粒は、中空になっていてもよいが、中空顆粒の殻は顆粒径の1/10以上の厚さを有することが必要である。このような多孔質中空顆粒は、公知の方法で、焼失性物質ビーズの周囲に多孔質リン酸カルシウム系化合物の層を形成させた後、焼成の過程で焼失性物質を加熱除去することによって得ることができる。

本発明の薬剤徐放性顆粒は、上記のような多孔質リン酸カルシウム系化合物の顆粒に薬剤を含浸させ、乾燥することによって製造することができる。

- 8 -

薬剤の含浸は、液体薬剤の場合には、そのままあるいは希釈剤で薬剤を希釈した希釈液に浸漬することによって行われ、固体薬剤の場合には、適切な溶剤に溶解又は懸濁した薬液に浸漬することによって行われる。希釈液あるいは薬液に浸漬する場合には、これらの濃度は、顆粒に含浸させたい薬剤の量に応じて適宜選定するが、一般には、できるだけ高濃度の液とし、顆粒への薬剤の含浸量をできるだけ多くするのが好ましい。

本発明においては、上記のようにして薬剤を含浸した顆粒を乾燥する。乾燥は、常法で、例えば加熱又は凍結乾燥法により行うことができる。加熱乾燥は、含浸顆粒を高温乾燥機内で100℃以下で行うことができる。しかし、高温で変質する薬剤もあるので、凍結乾燥が好ましい。凍結乾燥は、自体公知の方法で行うことができる。例えば、薬剤を含浸した顆粒を-70℃以下で凍結させ、凍結物を真空容器に入れて10⁻⁴～10⁻⁷Torrの真空度に減圧して脱水することによって凍結乾燥を行うことができる。

- 9 -

- 10 -

本発明の薬剤徐放性顆粒においては、気孔率、比表面積及び細孔径を適宜、選択することによって薬剤の徐放効果を制御することができる。

さらに、本発明の薬剤徐放性顆粒に可溶性有機高分子化合物をコーティングすることによって、薬剤の徐放効果を向上させると共に、顆粒の比重を制御することができる。

薬剤徐放性顆粒を経血管療法に使用する場合に、その比重が高いと、チューブの途中に詰まり、投与目的の患部に到達し難い。リン酸カルシウム系化合物の粒子自体は、水に比べて比重の高いものであるから、使用するリン酸カルシウム系化合物に比べて比重の低い物質で粒子をコーティングすることによって、薬剤徐放性顆粒の比重を低下させることができ、これによって患部への顆粒の到達を容易にすることができる。

コーティングされた物質は、血液や体液中で徐々に溶けることが望ましいので、有機高分子化合物としては、可溶性で、生体に無害のものが好ましい。使用する有機高分子化合物としては、例え

ばアルブミン、デキストラン、ヨード化ケシ油脂脂肪酸エチルエステル、ゼラチン、カルボキシメチルキチン、グリコールキチン等が挙げられる。

コーティングは、自体公知の方法で行うことができる。例えば、①乾燥した顆粒と上記のような有機高分子化合物あるいはその溶液との混合により行う方法、②顆粒への有機高分子化合物あるいはその溶液の噴霧により行う方法、③顆粒とその粒径の1/10以下の粒径の有機高分子化合物並びに必要に応じて結合剤及び水とを混合した後、高速で攪拌することにより行う方法等によってコーティングを行うことができる。コーティング層の厚さは、目的とする顆粒の比重、徐放効果の程度に応じて適宜、決定することができる。

本発明においては、含浸させる薬剤は、制ガン剤、抗生物質など、各種のものであってよく、特に制限はない。また、本発明の薬剤徐放性顆粒は投与方法においても、経血管化学療法に限定されるものではなく、局所注射、植込錠、充填材などとして適用することもできる。例えば、溶解度の

- 11 -

高いリン酸カルシウム系化合物、例えばリン酸三カルシウム ($\text{Ca}/\text{P} = 1.5$) を用いて顆粒自体が消失することが望ましい用途に適用することができ、また、溶解度の低いリン酸カルシウム系化合物、例えばハイドロキシアパタイト ($\text{Ca}/\text{P} = 1.67$) を用いて骨の欠損部などに適用すれば、補填材としても機能させることができる。

「発明の実施例」

次に、実施例に基づいて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

実施例 1

700℃の温度で焼成した Ca/P 比 1.67、平均粒径 30 μm 、気孔率 50%、平均細孔径 90 nm、比表面積 23.0 m^2/g の多孔質ハイドロキシアパタイト顆粒を用いた。この顆粒 100 mg をアドリアシン（協和醗酵製製制ガン剤、硫酸ドキシソルビシンの商品名、以下 ADR と略記する）10 mg を水 2 ml に溶解した水溶液と混合して、この薬剤で含浸した。得られた含浸顆粒を日酸エド

- 12 -

ワーズ真空燐製 MODULYO を使い、-70℃の温度で凍結させ、真空度 $10^{-4} \sim 10^{-7} \text{Torr}$ で水分を除去することにより凍結乾燥し、次いで解砕した顆粒をヨード系造影剤コンレイ（第一製薬燐製イオタラム酸ナトリウム注射液の商品名）1 ml とリビオドール（小玉燐製ヨード化ケシ油脂脂肪酸エチルエステルの商品名）1 ml の混合液中に懸濁してリビオドール中の顆粒懸濁液（以下、HAL 顆粒の懸濁液と略記する）を製造した。

実施例 2

700℃で焼成した Ca/P 比 1.67、平均粒径 400 μm （粒径範囲 300 ~ 500 μm ）、気孔率 40%、平均細孔径 80 nm、比表面積 25 m^2/g の多孔質ハイドロキシアパタイト顆粒を実施例 1 と同様の方法でアドリアシンで含浸し、凍結乾燥後、解砕して ADR 含浸顆粒を得た。

この顆粒 50 g に 300 rpm の攪拌機内で攪拌しながら 10% デキストラン水溶液 100 ml をスプレーで噴霧した後、室温で乾燥させ、厚さ 20 ~ 100 μm （乾燥状態）の被覆層を有するデキ

- 13 -

- 14 -

ストラン被覆顆粒を作製した。

実施例 3

実施例 2 で調製した ADR 含浸顆粒 50 g に実施例 2 と同じ攪拌条件下で、70℃で溶解し、室温に冷却した 5%ゼラチン水溶液 100 ml を噴霧した後、室温で乾燥させ、厚さ 50~200 μm (乾燥状態) の被覆層を有するゼラチン被覆顆粒を作製した。

実施例 4

実施例 2 で調製した ADR 含浸顆粒 100 g とカルボキシメチルキチン (平均粒径 20 μm) 100 g の混合物に攪拌機内で蒸留水 50 g を噴霧し、5000 rpm で高速攪拌した後、室温で乾燥させ、厚さ 100~300 μm (乾燥状態) の被覆層を有するカルボキシメチルキチン被覆顆粒を作製した。

実施例 5

1100℃で焼成した Ca/P 比 1.5、平均粒径 20 μm (粒径範囲 10~30 μm)、気孔率 40%、平均細孔径 500 nm、比表面積 4.2 ml/

g の多孔質リン酸三カルシウム顆粒を実施例 1 と同様の方法でアドリアシンで含浸し、凍結乾燥後、解砕して ADR 含浸顆粒を得た。

この顆粒 50 g を 2%グリコールキチン水溶液 100 ml と混合し、乾燥後、解砕して、厚さ 10~100 μm (乾燥状態) の被覆層を有するグリコールキチン被覆顆粒を作製した。

実施例 6

平均粒子径 50 μm の球状アクリルビーズを平均粒径 0.8 μm の Ca/P 比 1.67 のハイドロキシアパタイト粉末と攪拌機内で混合し、蒸留水を噴霧しながら 5000 rpm で高速攪拌してアクリルビーズを核とし、これをハイドロキシアパタイト粉末で被覆した顆粒を作製し、900℃で焼成し、平均粒径 90 μm (粒径範囲 60~120 μm) の中空顆粒を得た。この顆粒は気孔率 50%、平均細孔径 200 nm、比表面積 14.5 ml/g であった。この中空顆粒を用いて実施例 2 と同様の方法で ADR 含浸顆粒を作製した。

この顆粒 50 g に実施例 2 と同じ攪拌条件下で

- 15 -

5%アルブミン水溶液 100 ml を噴霧した後、室温で乾燥させ、厚さ 10~100 μm (乾燥状態) の被覆層を有するデキストラン被覆顆粒を作製した。

試験例 1

実施例 1 で製造した HAL 顆粒の懸濁液を体重約 200 g の雄のウィスターラットの総肝動脈から各ラットに 0.1 ml ずつ注入した。次いで、経時的 (注入直後、6 時間後、24 時間後、48 時間後) に肝臓を摘出し、肝臓内の ADR 量を高速液体クロマトグラフィー (HPLC 法) で測定し、第 1 表及び第 1 図に示した結果を得た。なお、ラットは各群 5 匹とした。また、ADR 量は、肝臓内の ADR の濃度を注入直後の値を 100% とした残存率で示す。

試験例 2

この例は比較例である。

比較のため ADR 10 mg とコンレイ 1 ml との混合物 (以下、ADR 混合物と略記する) を同様に注入した場合及び ADR 10 mg をリビオドール 1

- 16 -

ml 及びコンレイ 1 ml 中に懸濁したもの (以下、ALC と略記する) を注入した場合についても、ADR 量を測定し、結果を第 1 表及び第 1 図に示す。

第 1 表 肝組織内 ADR 残存率

使用薬剤	ADR 残存率		
	6 時間後	24 時間後	48 時間後
HAL 粒子の懸濁液	49.8%	13.6%	8.2%
ADR 混合物	35.4	10.0	3.0
ALC	16.0	4.8	1.1

第 1 表に示した結果から、HAL 顆粒の懸濁液は、肝組織内 ADR 残存率が最も高く、注入してから 6 時間後では 49.8% という高濃度で残存し、従来の方法に比べて薬剤の徐放効果が著しく向上していることが判る。

試験例 3

この例は、本発明による HAL 顆粒の懸濁液を使用することによって肝機能障害が軽減されることを示すものである。比較のため、試験例 2 に使用した ADR 混合物及び ALC を用いた。

- 17 -

- 117 -

- 18 -

ウィスターラットの総肝動脈を結紮して各薬剤を注入した場合の血清GOT（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）及びGPT（アラニンアミノトランスフェラーゼ）の経時変化を測定し、結果をそれぞれ第2図及び第3図並びに第2表に示す。

対照として、肝動脈を結紮しただけで、何も注入しなかったときのGOT及びGPTを示す。

第2表 GOT及びGPTの最高値

	GOT	GPT
HAL顆粒の懸濁液	1270単位	700単位
ALC	2310	2090
ADR混合物	420	80
肝動脈結紮	150	40

第2表の結果から、本発明のHAL顆粒の懸濁液を用いた場合には、従来のALCを用いた場合に比べて肝機能障害は著しく軽度であることが判る。これは、顆粒の材料として用いたハイドロキシアパタイトが、生体親和性を有する物質である

ためと、顆粒の粒径を血管の大きさと同じか、あるいは少し大きめに調節できたためと思われる。

実施例7

700℃で焼成したCa/P比1.67、粒径300～500μm、気孔率40%、平均細孔径80nm、比表面積25㎡/gの多孔質ハイドロキシアパタイト顆粒（実施例2で用いたもの）50gを茶色インク（中外化成製レコーダーインク）50ml中に入れ、色素を含浸させた後、50℃の恒温乾燥器で水分を除去し、色素含浸顆粒（これを顆粒Aと称する）を作製した。

この顆粒を実施例2と同様にしてデキストランでコーティングし、デキストラン被覆顆粒（これを顆粒Bと称する）を作製した。

実施例8

実施例7と同様にして作製した色素含浸顆粒50gを用いて実施例3と同様の方法でゼラチン被覆顆粒（これを顆粒Cと称する）を作製した。

実施例9

実施例7と同様にして作製した色素含浸顆粒

- 19 -

100gを用いて実施例4と同様の方法でカルボキシメチルキチン被覆顆粒（これを顆粒Dと称する）を作製した。

実施例10

実施例5で用いたのと同じリン酸三カルシウム顆粒を用いて実施例7と同様の方法で色素含浸顆粒を得た。この顆粒50gに実施例5と同様の方法でグリコールキチンをコーティングし、グリコールキチン被覆顆粒（これを顆粒Eと称する）を作製した。

実施例11

実施例6で調製したハイドロキシアパタイト中空顆粒を用いて実施例7と同様の方法で色素含浸顆粒を得た。この顆粒に実施例6と同様の方法でアルブミンをコーティングし、アルブミン被覆顆粒（これを顆粒Fと称する）を作製した。

試験例4

実施例7～11で作製した顆粒A～Fの各1gをそれぞれ透析チューブ（VISKASE SALES社製、シームレスセルロースチュービング8/32）に

- 20 -

入れ、このチューブの両端を糸で縛って閉じた後、蒸留水200mlの入ったビーカーに入れ、スターラーで攪拌した。蒸留水中に溶出したインクの量を1時間後、3時間後、6時間後、12時間後及び24時間後に測定した。

顆粒から溶出したインクの量は、各時間経過後に顆粒の入ったチューブを取り出し、ビーカー中の水分を蒸発させた後、10mlの蒸留水を加えて再びインクを水に溶解させ、この液中のインクの濃度を分光光度計（島津製作所製UV-100-01）により620nmの波長の光の透過率として測定した。なお、蒸留水の光の透過率を100%とした。

また、比較のため、顆粒1gあたりに含浸したと推定される色素1mlを顆粒と同様に透析チューブに入れ、200mlの蒸留水の入ったビーカーに入れ、スターラーで攪拌し、前記と同様の方法で水中に溶出したインクの量を測定し、これを対照とした。

測定結果を第4図に示す。

- 21 -

- 22 -

この結果から、含浸した多孔質リン酸カルシウム顆粒は、色素をゆっくりと水中に放出し、水中の色素濃度が徐々に高くなり、光の透過率が徐々に低下することが判る。すなわち、本発明の薬剤含浸多孔質リン酸カルシウム顆粒は、薬剤の徐放効果を有する。さらに、有機高分子化合物でコーティングした顆粒は、コーティングする物質や顆粒の構造にも左右されるが、よりゆるやかな薬剤の徐放効果を有することが判る。

上記の実施例及び試験例においては、リン酸カルシウム系化合物としてハイドロキシアパタイト及びリン酸三カルシウムを用いたが、他のリン酸カルシウム系化合物を用いても同様の効果が達成されることは明らかである。

「発明の効果」

本発明の薬剤徐放性顆粒は、本発明方法によれば容易に製造することができ、多孔質顆粒の孔内に薬剤を含浸して含むので、薬剤徐放性に優れている。粒径、粒径分布、気孔率、比表面積、細孔径などを必要に応じて制御することができるので、

徐放効果を制御することができる。また、リン酸カルシウム系化合物の顆粒を用いているので、生体に対して無害であり、X線や超音波による造影性に優れており、投与後の捕捉が容易であるという利点がある。さらに、有機高分子化合物でコーティングすることにより、徐放効果を向上させると共に、比重を調節することができ、経血管塞栓療法に対しても好適に適用することができる。

また、本発明の薬剤徐放性顆粒は、経血管塞栓療法ばかりでなく、様々な薬剤を含浸させて、各種の投与方式で投与することができ、溶解性の高いリン酸カルシウム系化合物を用いれば、顆粒自体が消失することが望ましい用途に好適であり、溶解性の低いリン酸カルシウム系化合物を用いて骨の欠損部などに適用すれば、充填材としても機能させることができる。

4. 図面の簡単な説明

第1図は肝組織内ADR残存率の経時変化を示すグラフ、第2図は血清GOT濃度の経時変化を示すグラフ、第3図は血清GPT濃度の経時変化

- 2 3 -

を示すグラフ、第4図は透析チューブから溶出した色素の水溶液の光透過率の経時変化を示すグラフである。

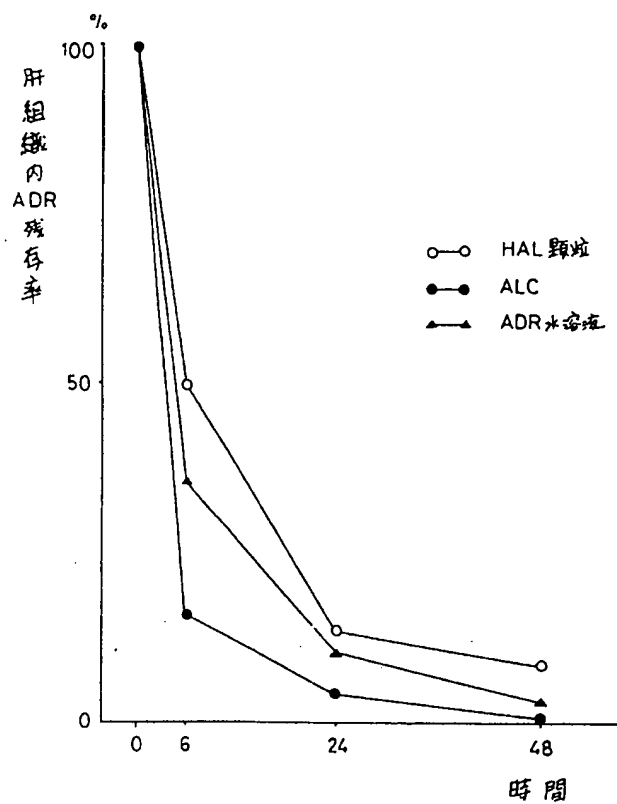
符号の説明

○・・・HAL顆粒、●・・・ALC、
▲・・・ADR混合物、■・・・対照

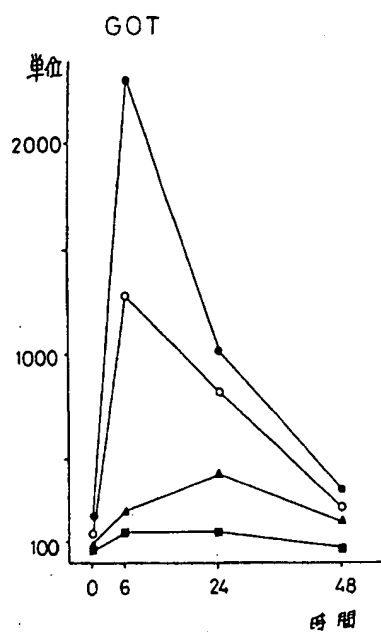
特許出願人 旭光学工業株式会社
代理人 弁理士 三浦邦夫

- 2 4 -

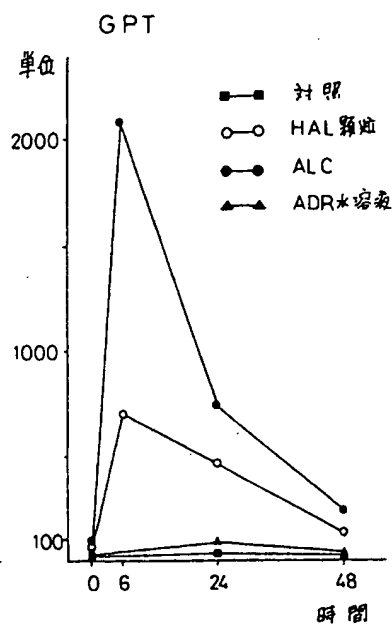
- 2 5 -



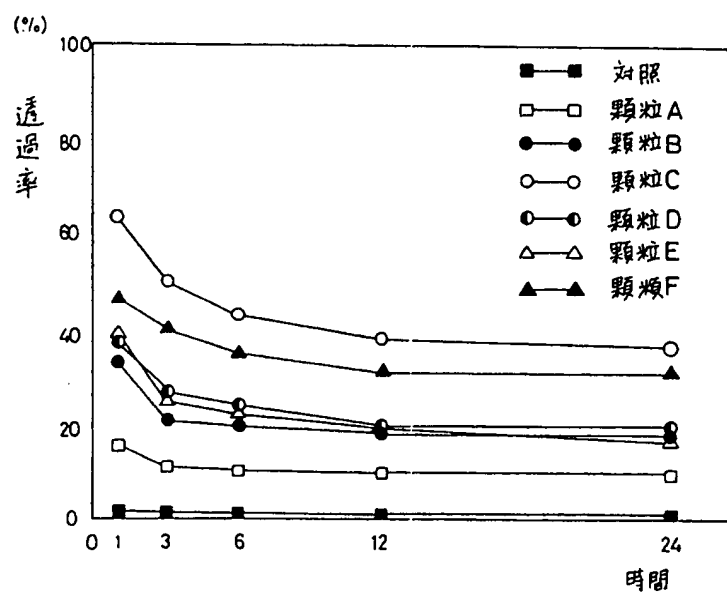
第 1 図



第 2 図



第 3 図



第 4 図

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.